

Синтез и свойства N,S-гидроксиэтильных производных 1,2,3-тиадиазолов и -триазолов

Лахт Г.Ю., Прохорова П.Е., Моржерин Ю.Ю.

Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина, Россия,
г. Екатеринбург, ул. Мира, 19ю E-mail: morzherin@mail.ustu.ru

Алкилированием различных производных 1,2,3-тиадиазолов и триазолов хлорэтанолом и окисью пропилена получены различные гидроксиэтильные производные. Изучены их свойства, активность в реакциях внутримолекулярной переэтерификации и иных превращениях.

Введение

Среди исследований, проводимых в области химии гетероциклических соединений в данный момент, немалый интерес представляет область производных 1,2,3-тиадиазола. Эти соединения проявляют широкий спектр полезных свойств, они активны как антимикробные препараты¹⁻³, гербициды⁴⁻⁶, фунгициды⁷, инсектициды⁸, пестициды⁹. Так же следует отметить высокую активность многих производных 1,2,3-тиадиазола в качестве активаторов системной приобретенной устойчивости растений¹⁰.

Целью данной работы является получение 4-этоксикарбонил производных 1,2,3-тиадиазола, которые потенциально способны к внутримолекулярной переэтерификации с образованием тиадиазолоксазепинов – веществ, проявляющих биологическую активность¹¹.

Результаты и обсуждение

В качестве исходного соединения для осуществления синтезов был выбран этиловый эфир 5-хлор-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты **1**. Данное вещество является синтетически доступным, его свойства хорошо изучены¹². Наличие сложноэфирной группы в четвертом положении цикла и атома хлора в пятом положении позволяет легко модифицировать молекулу, вводить различные функциональные группы в ее состав.

Нами были синтезированы N-арил производные этилового эфира 5-амино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты **2** (схема 1).

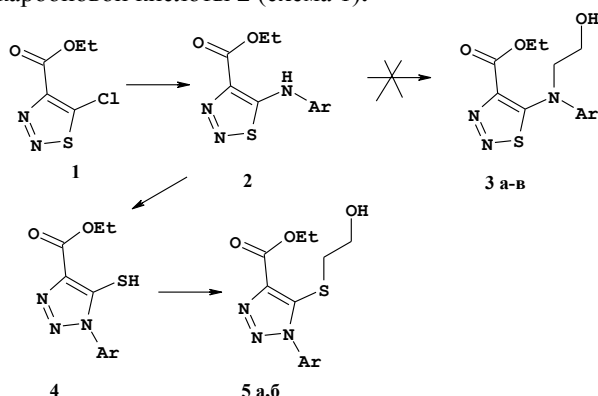


Схема 1

Была исследована реакция алкилирования производных **2** хлорэтанолом. Установлено, что в отсутствие основания реакция не протекает даже при длительном кипячении в диметилформамиде или ацетонитриле с большим избытком алкилирующего агента.

При добавлении основания (триэтиламин, карбонат калия) реакция протекает в течение нескольких часов (схема 1).

Известно, что в основных условиях исходные соединения претерпевают перегруппировку Димрота¹³, приводящую к триазолотиолам **4**, которые впоследствии алкилируются хлорэтанолом. При этом тиол **4** гораздо активнее в реакции алкилирования, нежели неперегруппированный аминотиадиазол **2**, в силу большей нуклеофильности и меньшей стерической затрудненности.

Данное предположение косвенно подтверждается ИК спектрами поглощения веществ **2** и продуктов их алкилирования **5**; отмечен сдвиг характерной полосы поглощения карбонильной группы у продукта реакции по сравнению с исходным веществом (напр. 1662 см⁻¹ для производного тиадиазола **2a**, 1723 см⁻¹ для производного триазола **5a**).

Таким образом, нами были получены производные 5-гидроксиэтиламино-1,2,3-триазола.

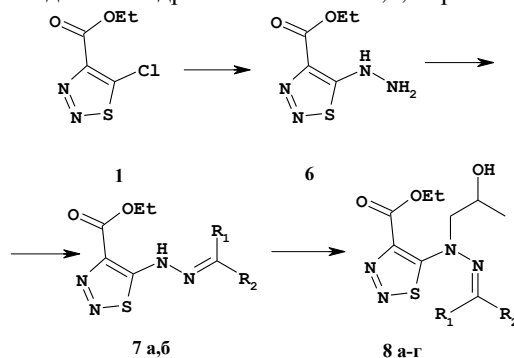


Схема 2

Была исследована реакция алкилирования гидразонов **7** окисью пропилена (схема 2). Известно, что в присутствии основания (триэтиламина) данная реакция приводит не только к алкилированию, но и к гидролизу гидразона до замещенного гидразина¹³. Нами была установлена возможность осуществления алкилирования в нейтральной среде с получением производных гидразонов **8**. Был получен ряд продуктов с различными заместителями R₁ и R₂, что

указывает на применимость реакции к широкому ряду гидразонов.

Взаимодействием этилового эфира 5-хлор-1,2,3-тиадиазолкарбоновой кислоты **1** с моноэтаноламином был получен продукт **9** (схема 3)

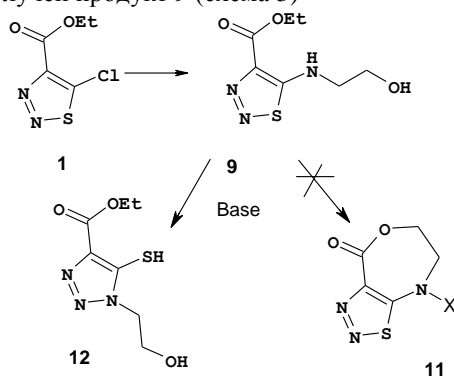


Схема 3

Нами была исследована возможность внутримолекулярной переэтерификации производных **5**, **8**, **9** с образованием 1,2,3-тиадиазолоксазепинов **10** и 1,2,3-триазолотиазепинов **11**.

Известно, что подобные вещества способны к внутримолекулярной переэтерификации в условиях основного катализа (напр. при кипячения в этаноле с триэтиламином)¹³. Нами было установлено, что соединения **5** и **8** не претерпевают циклизации даже при длительном кипячении с органическими основаниями. При использовании неорганических оснований протекает гидролиз сложноэфирной группы. Кроме того, соединения **8** в основных условиях при длительном кипячении частично разлагаются с образованием сложноразделимой смеси продуктов. Предположительно происходит гидролиз до замещенных гидразинов и карбонильных соединений, которые в основных условиях вступают в альдольную конденсацию. Соединение **9** не использовалось в данных реакциях, т.к. в основных условиях оно перегруппировывается в производное триазола **12**, неспособное к циклизации по стерическим причинам¹³ (схема 3).

Так же был исследован кислотный катализ реакции внутримолекулярной переэтерификации веществ **5**, **8** и **9**. В качестве катализатора были испробованы толуолсульфокислота, катионит КУ-2-8, уксусная кислота с добавкой соразтворителя (ацетонитрил) и без. Во всех случаях циклизация не происходила даже при длительном нагревании.

Нами исследовано влияние температуры на циклизацию. Установлено, что длительное нагревание до умеренных температур (110-120°C) не вызывает изменений у веществ **5**, **8** и **9**. Нагревание до более высоких температур сопровождается быстрым разрушением 1,2,3-тиадиазольного кольца с образованием сложноразделимой смеси продуктов.

Таким образом, было показано, что производные этилового эфира 1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты с гидроксипропиламиногруппой в пятом положении **5**, **8** и **9** в условиях основного катализа, кислотного катализа и термической обработки не вступают в реакцию внутримолекулярной переэтерификации.

Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений проводился при помощи тонкослойной хроматографии на пластинках "Silufol UV-254" в системах: хлороформ, хлороформ : этанол (9:1), этилацетат:гексан (1:2), (1:3). ИК-спектры измерены на спектрофотометре "UR-20" в таблетках KBr; спектры ЯМР - на спектрометре "Bruker" (400 МГц для ¹H) с внутренним стандартом TMS; масс-спектры - на спектрометре "Varian MAT 311A" и "Finnigan MAT 8200" при ионизирующем напряжении 70 эВ с прямым вводом образца в источник.

Общая методика получения этиловых эфиров 5-алкиламино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты.

К раствору 1.93 г (10 ммоль) этилового эфира 5-хлор-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты **1** в 10 мл этанола добавляют 20 ммоль амина. Перемешивают при комнатной температуре, охлаждают реакционную массу и отфильтровывают выпавший осадок.

Этиловый эфир 5-(4-метоксифенил)амино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты (3а), выход 91%. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-D₆, δ, м.д., J/Гц): 9.88 (1H, с, NH), 7.29 и 7.27 (2H, дд, J₁ = 6.7, J₂ = 2.1, ArH), 6.95 и 6.96 (2H, дд, J₁ = 6.7, J₂ = 2.4, ArH), 4.44 (2H, к, J = 7.0, OCH₂), 1.43 (3H, т, J = 7.0, CH₃). ИК-спектр, ν/см⁻¹: 1662 (C=O).

Этиловый эфир 5-п-толиламино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты (3б), выход 63%. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-D₆, δ, м.д., J/Гц): 10.03 (1H, с, NH), 7.21-7.24 (4H, м, ArH), 4.47 (2H, к, J = 7.0, OCH₂), 2.35 (3H, с, CH₃), 1.45 (3H, т, J = 7.0, CH₃).

Этиловый эфир 5-гидразино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты (6), выход 70%. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-D₆, δ, м.д., J/Гц): 9.06 (1H, уш.с, NH), 5.58 (2H, уш.с, NH), 4.35 (2H, к, J = 7.2, OCH₂), 1.38 (3H, т, J = 7.2, CH₃).

Этиловый эфир 5-(3-метоксифенил)амино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты (3в), выход 73%. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-D₆, δ, м.д., J/Гц): 10.10 (1H, уш.с, NH), 7.33 (1H, дд, J₁=8.2, J₂=8.5 ArH-5), 6.87-6.94 (2H, м, ArH-2,6), 6.76 (1H, ддд, J₁=8.5, J₂=2.2, J₃=1.5, ArH-4), 4.46 (2H, к, J=7.0, OCH₂), 3.81 (3H, с, CH₃), 1.44 (3H, т, J=7.0, CH₃).

Этиловый эфир 5-(2-гидроксиэтил)амино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты (9), выход 52%. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-D₆, δ, м.д., J/Гц): 8.01 (1H, с, NH); 4.45 (2H, к, J=7.2, OCH₂); 3.91 (2H, т, J=5.2, CH₂); 3.44 (2H, к, J=5.6, CH₂); 2.56 (1H, с, OH); 1.44 (3H, т, J=7.2, CH₃).

Общая методика получения этиловых эфиров 5-гидразино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты (7).

К раствору этилового эфира 5-гидразино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты **6** (5 ммоль) в 5 мл этанола добавляют (5 ммоль) соответствующего кетона или альдегида. После перемешивания в течение 4-х часов осадок отфильтровывают.

Этиловый эфир 5-(2-(пропилиден-2)гидразинил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты (7а). Спектр ЯМР ^1H (DCCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 10.12 (1H, уш.с, NH), 4.49 (2H, к, J=7.2, OCH_2), 2.09 (3H, с, CH_3), 2.01 (3H, с, CH_3), 1.47 (3H, т, J=7.2, CH_3).

Этиловый эфир 5-(2-бензилиденгидразинил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты (7б). Спектр ЯМР ^1H (DCCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 10, 38 (1H, с, NH); 8,35 (1H, с, CH); 7,86 (1H, д, J=8.8, ArH); 6,58 (1H, д.д, $J_1=6.4$, $J_2=2.4$, ArH); 6,45 (1H, д, J=6,0 ArH); 4,50 (2H, к, J=6.8, CH_2); 3,91 (3H, с, OCH_3); 3,89 (3H, с, OCH_3); 1,47 (3H, т, J=11.2, CH_3).

Общая методика получения этиловых эфиров 1-арил-5-(2-гидроксиэтил)сульфанил-[1,2,3]-триазол-4-карбоновой кислоты (5). 10 ммоль этилового эфира 5-алкиламино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты **3** растворяют в 10 мл ацетонитрила, добавляют 10 ммоль триэтиламина, 30 ммоль хлорэтанола, каталитическое количество KJ. Кипятят с обратным холодильником в течение четырех - шести часов, контролируя протекание реакции по ТСХ. После полной конверсии исходного вещества реакционную массу разбавляют 20 мл воды, экстрагируют дважды 10 мл дихлорметана. Объединенные экстракты промывают 20 мл воды, осушают с помощью сульфата натрия. Растворитель упаривают под вакуумом, остаток перекристаллизуют из этанола и сушат.

Этиловый эфир 5-(2-гидроксиэтил)сульфанил-1-(4-метоксифенил)-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (5а), выход 87%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 7,45 (2H, д.д, J=8.8, ArH); 7,04 (2H, д.д, J=9.2, ArH); 4,49 (2H, к, J=6.8, OCH_2); 3,86 (3H, с, OCH_3); 3,52 (2H, т, J=5.6, SCH_2); 2,87 (2H, т, J=5.6, CH_2); 1,45 (3H, т, J=7.2, CH_3). ИК-спектр, $\text{v}/\text{см}^{-1}$: 1723 ($\text{C}=\text{O}$).

Этиловый эфир 5-(2-гидроксиэтил)сульфанил-3-(3-метоксифенил)-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (5б), выход 91%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 7,47 (1H, т, J=8.0, ArH); 7,04 (3H, к, J=8.0, ArH); 4,53 (2H, к, J=7.2, OCH_2); 3,87 (3H, с, OCH_3); 3,56 (2H, т, J=5.6, SCH_2); 2,91 (2H, т, J=5.2, CH_2); 1,48 (3H, т, J=6.8, CH_3).

Общая методика получения гидразонов 8.

10 ммоль 2-(4-Этоксикарбонил-1,2,3-тиадиазол-5-ил)гидразона карбонильного соединения **7** растворяют в 15 мл. 96% этанола, добавляют 40 ммоль пропиленоксида. Кипятят с обратным холодильником в течение двадцати – тридцати часов, контролируя протекание реакции по ТСХ. Через каждые пять часов кипения добавляют 10 ммоль оксида пропилена. После полной конверсии исходного вещества реакционную массу упаривают под вакуумом, затирают с гексаном. Выпавший осадок отфильтровывают.

Этиловый эфир 5-(1-(2-гидроксипропил)-2-(3,4,5-триметоксибензолиден)гидразинил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты (8а), выход 96%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 9, 33 (1H, с, CH); 7,21 (2H, с, ArH); 4,53 (2H, к, J=6.8, CH_2); 3,96

(9H, с, OCH_3); 3,69 (1H, м, J=3.2, CH); 3,56 (1H, с, OH); 3,33 (1H, д.д, $J_1=10.8$, $J_2=2.8$, CH_2); 2,89 (1H, д.д, $J_1=10.8$, $J_2=2.8$, CH_2); 1,49 (3H, т, J=10.8, CH_3); 1,24 (3H, д, J=6.4, CH_3).

Этиловый эфир 5-(1-(2-гидроксипропил)-2-(2,4-диметоксибензолиден)гидразинил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты (8б), выход 95%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 9, 65 (1H, с, CH); 8,07 (1H, д, J=8.8, ArH); 6,62 (1H, д.д, J=2.0, ArH); 6,48 (1H, д, J=2.4, ArH); 4,51 (2H, к, J=6.8, CH_2); 3,91 (3H, с, OCH_3); 3,89 (3H, с, OCH_3); 3,63 (1H, м, J=3.2, CH); 3,56 (1H, с, OH); 3,32 (1H, д.д, $J_1=10.8$, $J_2=2.8$, CH_2); 2,79 (1H, д.д, $J_1=10.8$, $J_2=2.8$, CH_2); 1,47 (3H, т, J=11.2, CH_3); 1,21 (3H, д, J=6.4, CH_3).

Этиловый эфир 5-(1-(2-гидроксипропил)-2-(пропилиден-2)гидразинил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты (8в), выход 92%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 4,49 (2H, к, J=6.8, CH_2); 3,61 (1H, м, J=3.2, CH); 3,20 (1H, д.д, $J_1=10.8$, $J_2=2.8$, CH_2); 2,69 (1H, д.д, $J_1=10.4$, $J_2=2.8$, CH_2); 2,38 (3H, с, CH_3); 2,06 (3H, с, CH_3); 1,46 (3H, к, J=7.2); 1,20 (3H, д, J=6.4, CH_3).

Этиловый эфир 5-(1-(2-гидроксипропил)-2-(2-бромбензолиден)гидразинил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты (8г), выход 95%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 9,80 (1H, с, CH); 8,23 (1H, д.д, J=2.0, ArH); 7,70 (1H, д.д, J=1.6, ArH); (2H, м, J=1.6, ArH); 4,51 (2H, к, J=7.2, CH_2); 3,67 (1H, м, J=3.2, CH); 3,52 (1H, с, OH) 3,32 (1H, д.д, $J_1=10.4$, $J_2=2.8$, CH_2); 2,89 (1H, д.д, $J_1=10.8$, $J_2=2.8$, CH_2); 1,47 (3H, т, J=7.2, CH_3); 1,22 (3H, д, J=6.4, CH_3).

Библиографический список

- 1 El-Ezbawy S.R., El-Kashef H.S., El-Emary T.A. Khalf A.A. Synthesis and antimicrobial activity of some new sulfonamides//Bull. Fac. Sci., Assiut. Univ.-1990. - 19(2) - P. 47-56.
- 2 Gommaa Al Selhdar M. Synthesis and antimicrobial activity of some new thiadiazole aminoacid derivatives//Alexandria J. Pharm. Sci. - 1991. - 5(2). - P. 153-156.
- 3 El-Bahaie S., Bayoumy B. E. Synthesis of some new 1,2,3-selena- and 1,2,3-thiadiazolopyrimidines//Rev. Roum. Chim. - 1991. - 36(1-3). - P. 209-213.
- 4 Пат. 3925502 Евр. Preparation of 4-heteroaroylpyrazoles as herbicidal agents / Anggerman A., Franke H., Geisler J., Johann G., Rees R. (Schering AG). Заявл. 28.07.89. Оpubл. 30.01.91. С. А. - 1991. - Vol. 115. - 49681e.
- 5 Пат. 891216398 Япония. Preparation of 1,2,3-thiadiazole derivatives as herbicides / Koizum K., Hirata M., Kadokawa K., Sasayama H. Tokkyo Koho JP. Заявл. 05.04.89. Оpubл. 23.08.89. С. А. - 1991. - Vol. 115. - 92307z.
- 6 Пат. 08268811 Япония. Herbicides containing thiadiazole derivatives for rice paddy / Koiso T., Oono S., Asada T. (Dainippon Ink&Chemicals, Japan) Jpn. Kokoi Tokkyo Koho JP. Заявл. 15.10.96. Оpubл. 24.03.97. С. А. - 1992. - Vol. 117. - 7935b.
- 7 Пат. 4140446 ФРГ. Preparation of S-arylvinyl thiocarbonates as agrochemical fungicides / Hess U., Schulze M. Заявл. 04.12.91. Оpubл. 09.05.93. С. А. - 1993. - Vol. 119. - 180384k.
- 8 Пат. 8914298 Евр. Preparation of [(amiophenil)ethyltio]milbemycins as insecticides and

- parasiticides / O'Sullivan A.C. (Ciba-Geigy AG) Заявл. 01.02.89. Оpubл. 05.01.91. С. А. - 1991. Vol. - 115. - 158834с.
- 9 Hymans E. 1,2,3-Thiadiazolo[5,4-d]pyrimidin-4(4H)ones//J. Het. Chem. - 1976. - Vol.13. - P. 1141.
- 10 Stannetty P., Mihovilovic M. D. Synthesis of thieno[2,3-d]-1,2,3-thiadiazole-6-carboxylates as new inducers of systemic acquired resistance in plants//in book of abstracts of 16th International Congress of Heterocyclic Chemistry. - Bozeman. USA. - 1997.
- 11 П. Е. Кропотина, Т. В. Глухарева, И. С. Исакова, Е. А. Алексеева, Ю. Ю. Моржерин // *Химия гетероциклических соединений*. **2008**. № 2, С. 300-301
- 12 Dehaen, W.; Voets, M.; Bakulev, V.A. Synthesis and Properties of 1,2,3-thiadiazoles. Adv.in Nitrogen Heterocyc. JAI Press Inc.Stamford, Connecticut. 2000. Vol. 4. P.37.
- 13 Прохорова П.Е. Синтез и свойства карбонилпроизводных 1,2,3-тиадиазола : Дис. канд. хим. наук. - Екатеринбург, 2010 г.